



Mitotic functions of the cell cycle initiator Cdc6: microtubule organization and nuclear-centrosome association

著者	石河 桃子
号	51
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第867号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129588

氏 名（本籍）： 石河 桃子（熊本県）

学 位 の 種 類： 博 士 （ 歯 学 ）

学 位 記 番 号： 歯 博 第 8 6 7 号

学位授与年月日： 2019 年 9 月 25 日

学位授与の要件： 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻： 東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目： Mitotic functions of the cell cycle initiator Cdc6: microtubule organization and nuclear-centrosome association（細胞周期タンパク Cdc6の分裂期における新機能：微小管・中心体の空間的制御）

論文審査委員：（主査）教授 江草 宏
教授 福本 敏 教授 齋藤 正寛

論文内容要旨

頭頸扁平上皮癌は世界で7番目に診断頻度の高い癌種であり、死因としては9番目に挙げられる。外科的切除や化学・放射線療法の進歩のほか、EGFR標的療法が確立されているが、EGFR変異体による耐性や増殖シグナル変異の多様性のため、その効果は限定的である。一方、頭頸扁平上皮癌を含む上皮癌では、その進行に伴い、細胞周期関連タンパクCdc6が過剰発現していることが知られる。Cdc6はAAA+ ATPaseファミリーの一員であり、G1期においてDNA複製起点に結合しMCM複合体ヘリカーゼをロードする役割をもつ（複製起点のライセンシング）。Cdc6は腫瘍組織において過剰発現する一方で、ほとんどの休止中の体細胞で発現が見られない。また、ライセンシング以外にも細胞周期を通していくつかの機能が示唆されていることから、細胞増殖抑制の標的分子として有望であると考えた。本研究では、培養細胞を用いてCdc6の周期を通じた動きと機能を解明し、Cdc6の抑制による分子シグナルの変化と頭頸扁平上皮癌に対する致死的な効果を分析した。モータータンパクの活性を通じた微小管の構築と中心体の分離は、本研究において新規に提唱するCdc6の機能である。増殖期の細胞においてCdc6を抑制すると、ゲノムの損傷が蓄積し、p53依存的な細胞老化もしくはアポトーシスが引き起こされた。これらのことから、Cdc6の抑制は抗腫瘍効果が高く、上流の増殖シグナル変異によらず適用できる有望な治療法であると考ええる。

審査結果要旨

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）は世界で7番目に診断頻度の高い癌種であり、死因としては9番目に挙げられる。外科的切除や化学・放射線療法の進歩のほか、EGFR標的療法が確立されている

が、EGFR変異体による耐性や増殖シグナル変異の多様性のため、その効果は限定的である。一方、HNSCCを含む上皮癌では、その進行に伴い、細胞周期関連タンパク質Cdc6が過剰発現していることが知られる。Cdc6はAAA+ ATPaseファミリーの一員であり、G1期においてDNA複製起点に結合しMCM複合体ヘリカーゼをロードする役割をもつ（複製起点のライセンスング）。Cdc6は腫瘍組織において過剰発現する一方で、ほとんどの休止中の体細胞で発現が見られない。また、Cdc6はライセンスング以外にも細胞周期を通していくつかの機能が示唆されていることから、細胞増殖抑制の標的分子として有望である可能性が考えられる。本論文研究ではCdc6に着目し、HNSCC細胞の細胞周期におけるCdc6の挙動および機能の解明を目的とした実験を行った。

HNSCC細胞株におけるCdc6の発現抑制が分子シグナル制御およびアポトーシスに及ぼす影響を解析した結果、増殖期においてゲノム損傷の蓄積およびp53依存的な細胞老化あるいはアポトーシスを引き起こすことが示された。また、Cdc6の新規機能として、モータータンパク質の活性を介した微小管の構築および中心体の分離作用が示唆された。

これらの研究結果は、Cdc6の発現抑制がその上流の増殖シグナル変異に依存せずに高い抗腫瘍効果を示す可能性を示唆するものである。加えて、本研究成果はCdc6を分子標的とした治療法に繋がることが期待され、今後の頭頸部腫瘍学および新薬開発への学術的貢献は高い。よって、本論文は博士（歯学）の学位に値するものと判断する。